

SUR L'ACTION DES HORMONES SEXUELLES
DANS LA MÉTAMORPHOSE DES AMPHIBIENS HYPOPHYSORIVÉS
(4^e NOTE).

Par Paul ROTH.

Dans les trois notes précédentes, j'ai rapporté et discuté les résultats de mes expériences personnelles et de celles faites en collaboration avec A. SLUCZEWSKI, que je vais rappeler rapidement.

Ces travaux furent entrepris soit avec des Têtards de *Rana temporaria* L. et d'*Alytes obstetricans* LAUR., soit avec des Axolotls de la variété albinos de l'espèce *Ambystoma tigrinum* GREEN.

Dès mes premiers essais, je constatai l'importance du rôle joué par le sexe chez les Axolotls dont les gonades étaient arrivées à maturation, et je fus amené à ne choisir, pour les essais ultérieurs, que les animaux immatures, afin d'éliminer cette influence.

Je constatai aussi que les substances oestrogènes délivrées après l'injection de Thyroxine (1 gamma par gramme d'animal) n'arrêtaient ni ne freinaient l'action de cette hormone, mais que les androgènes avaient une action plus efficace surtout combinées avec une injection préalable d'hormone thyroïdienne.

Les résultats obtenus avec la collaboration de SLUCZEWSKI furent des plus intéressants. Ce dernier eût l'idée de ne délivrer l'injection de Thyroxine que 4 jours après l'injection des substances oestrogènes, ce qui permit d'obtenir le freinage et même l'arrêt total des processus de la métamorphose expérimentale.

Il y a donc une totale différence dans l'action des substances oestrogènes en présence de la Thyroxine, suivant la chronologie de leur administration.

Il s'agissait alors, ainsi que je l'écrivais à la fin de ma note précédente, de préciser le rôle joué par l'hypophyse dans les résultats que je viens de rappeler brièvement.

Les Axolotls furent donc hypophysectomisés avant que d'être soumis au double traitement hormonal par la Thyroxine et les Hormones sexuelles naturelles et synthétiques, avec les mêmes doses et les mêmes chronologies que lors des précédents essais.

Technique de l'hypophysectomie. — L'hypophysectomie fut pratiquée suivant la méthode préconisée par GALLIEN pour les Gre-

nouilles, à cette différence qu'il ne fut pas possible d'opérer sous le binoculaire de dissection car, si les Grenouilles ont, suivant l'espèce, une ouverture buccale mesurant de 4 à 5 centimètres d'une commissure labiale à l'autre, ce qui permet de rabattre suffisamment la mâchoire inférieure de l'animal à opérer, notre matériel ne le permet pas car l'ouverture buccale de nos jeunes Axolotls ne mesure que 2 centimètres au plus.

Cette particularité anatomique ne permit pas davantage d'appliquer la technique très délicate d'hypophysectomie totale indiquée par SERVANTIE et ses collaborateurs qui nécessite absolument l'emploi du microscope.

Il fallut donc opérer de la manière suivante : L'animal anesthésié par une dilution d'éther chirurgical à 10 pour 500 et enveloppé dans un morceau d'ouate hydrophile humidifiée pour éviter la dessiccation et des lésions possibles des téguments, est présenté en position verticale et légèrement oblique d'avant en arrière. Les mâchoires étant écartées autant que faire se peut, on aperçoit l'hypophyse antérieure à travers le cartilage formant la voûte palatine. On fend alors le voile du palais en évitant formellement toute hémorragie et l'hypophyse transparait plus nettement encore. Au moyen d'une aiguille montée, on perce le cartilage au-dessus et à droite de la glande et, au moyen d'une paire de ciseaux fins, on pratique une section latérale et deux autres sections perpendiculaires à cette dernière, délimitant ainsi un volet que l'on récline largement de manière à bien découvrir la glande. On ajuste alors sur elle l'extrémité d'une pipette calibrée et on la fait aspirer par un second aide ; on doit alors voir la glande monter dans la pipette. Il est presque superflu de spécifier que tous les instruments servant à l'opération doivent être stérilisés.

Résultats. — Les résultats furent très différents de ceux obtenus avec les Axolotls intacts dans des conditions expérimentales analogues.

On constata, tout d'abord, une intolérance aux Hormones qui, déjà signalée chez les animaux hypophysectomisés ayant reçu des hormones sexuelles isolées (SLUCZEWSKI et ROTH, 1949), fut considérablement aggravée par les injections de Thyroxine car, sur seize Axolotls hypophysoprivés soumis au double traitement hormonal, douze moururent entre la 1^{re} et la 3^e phase de la métamorphose et un treizième également opéré, mais qui n'avait reçu que de la Thyroxine, mourut le 31^e jour, à la troisième phase de la métamorphose, ce qui ne se produit jamais avec des animaux intacts.

En second lieu, la réaction des Axolotls hypophysoprivés à la chronologie de l'administration des hormones, qui s'était révélée de toute première importance avec les animaux intacts, cette réac-

tion ne se produisit pas dans quatorze cas sur seize et fut inversée, avec une sensible atténuation de ses effets, chez les deux sujets ayant reçu de l'acide Doisy nolique et de la Thyroxine. Je rappelle que, chez les animaux intacts, l'acide Doisy nolique délivré avant la Thyroxine bloquait complètement, à la dose de 1 gamma, l'action de cette dernière substance et, délivrée après, elle n'avait plus aucun pouvoir empêchant ni freinateur or, chez les Axolotls hypophysoprivés, l'action de l'Acide Doisy nolique s'exerça beaucoup plus faiblement et non *avant*, mais *après* l'injection de Thyroxine.

Un autre fait et non des moins curieux est l'allongement du temps de latence c'est-à-dire du laps de temps qui s'écoule entre l'injection de Thyroxine et l'apparition des premiers signes de la mise en marche des processus de la métamorphose. Avec des Axolotls immatures intacts du poids moyen de 30 grammes, ce temps est de 10 à 12 jours or, avec des animaux hypophysoprivés, ce temps fut de 20 à 22 jours, c'est-à-dire de 10 jours plus long. Corrélativement, on assista à une croissance segmentaire portant sur les membres, pouvant être de l'ordre de 2 à 7 millimètres et qui s'arrêtait au terme du temps de latence, l'action bien connue de la Thyroxine sur les Amphibiens étant : l'arrêt de la croissance et l'accélération (chez les Axolotls le déclenchement) de la métamorphose.

Un dernier fait, également des plus intéressants, est la persistance d'une croissance qui paraît être absolument normale chez les Axolotls hypophyseectomisés qui n'ont reçu aucun traitement hormonal. Ces animaux, deux mois après l'intervention, ne peuvent se distinguer des témoins intacts que par une marque distinctive (colliers de différents couleurs). Si l'on s'en tient à l'aspect de l'unique caractère sexuel qui distingue le mâle de la femelle et qui est un gonflement considérable du cloaque, accompagné de turgescence, le développement des gonades suivrait le développement général.

Discussion des faits. — Les signes extérieurs de l'intolérance à la réception des hormones par les Axolotls privés d'hypophyse consistaient essentiellement en plaques hémorragiques survenant sur la queue et les flancs et susceptibles d'entraîner des nécroses. Les autopsies révélèrent presque toujours des lésions hépatiques et, quelquefois, des hémorragies internes. Ainsi que je l'ai signalé plus haut, des signes d'intolérance à peu près semblables, mais néanmoins moins graves, avaient été constatés sur des animaux hypophysoprivés n'ayant subi qu'un traitement hormonal simple, mais l'adjonction de la Thyroxine aggrava les choses en raison de l'accélération des échanges et de l'épuisement du glycogène hépatique. Il faut également envisager l'inhibition de la fonction préservatrice de la cortico-surrénale par suite de la carence hypophysaire (SELYE). On pourrait penser que l'injection d'Acétate de Désoxycorticosté-

rone compenserait cette inhibition mais cette hormone de synthèse est justement la *seule qui fut toujours mal tolérée, même par les Axolotls intacts.*

SELYE a d'ailleurs signalé sa toxicité pour les animaux de Laboratoire, toxicité aggravée, dit-il, par les injections de Thyroxine, ce qui confirme pleinement les constatations que je viens de rappeler. Cette nocivité a de nouveau été signalée plus récemment, par SINAÏKO et NECHELES pour le Chien et par VANNINI pour *Rana dalmatica.*

On voit que l'hypophyse des Axolotls, bien que préjugée peu active quant au déclanchement de la *métamorphose naturelle*, a une importance considérable, sinon capitale, quand on trouble expérimentalement la physiologie de ces animaux car, chez les Axolotls intacts soumis aux mêmes traitements hormonaux, je n'ai jamais constaté la présence de lésions semblables à celles que je viens de décrire. L'hypophyse des Axolotls a une action *protectrice* par interaction avec les autres glandes endocrines = Corps thyroïde, Thymus, Cortico-surrénale, Pancréas. Elle atténue certainement aussi l'action de la Thyroxine exogène en *harmonisant* cette action. En effet, chez les Axolotls hypophysoprivés qui ont seulement reçu de la Thyroxine, si le temps de latence est plus long de 10 à 12 jours, par contre, les intervalles entre les phases de la métamorphose sont plus courts que chez les animaux intacts de sorte que, si les Axolotls hypophysectomisés ne mourraient pas avant la fin des processus métamorphogènes, le temps nécessaire à leur métamorphose complète serait très voisin du temps moyen qu'on observe chez les animaux intacts, *l'allongement du temps de latence étant compensé par la précipitation des phases de la métamorphose*, précipitation qui amène, d'ailleurs, la mort des sujets. On a l'impression que chez les Axolotls opérés, il manque un « *régulateur fonctionnel* ».

L'indifférence des animaux hypophysoprivés à la chronologie d'administration des hormones renforce encore cette impression. Les substances oestrogènes, naturelles ou synthétiques, parfois si puissantes contre l'action de la Thyroxine quand elles sont déiivrées, avant celle-ci à des Axolotls intacts, paraissent avoir perdu toute efficacité administrées dans des conditions expérimentales analogues à des animaux privés d'hypophyse, seule la plus active d'entre elles, l'Acide Doisylique, conserve un faible pouvoir, mais inversé dans le résultat : *c'est l'anarchie.*

La croissance segmentaire qui se produit après les injections d'hormones est une autre conséquence de l'hypophysectomie car on ne l'observe pas chez les Axolotls intacts, mais le fait le plus intéressant, c'est que la croissance des animaux hypophysoprivés non soumis à un traitement hormonal se poursuit. Comme cette croissance *n'est pas segmentaire*, mais généralisée à toutes les parties du corps, on

peut se demander quelle peut être, dans ce cas, la valeur de l'hypothèse de la régulation de la croissance par l'hormone somatotrope qui, après l'hypophysectomie, doit faire défaut.

D'après SELYE, la fonction somatotrope de la pré-hypophyse, serait de régler l'harmonie de la croissance et, l'arrêt de cette sécrétion par l'entrée en action de la fonction gonadotrope de cette même partie de l'hypophyse, fixerait la stature moyenne d'une espèce donnée. Donc, l'absence de la pré-hypophyse devrait entraîner une croissance désordonnée et le défaut de la maturation des gonades ce qui, jusqu'à présent, ne semble pas s'être produit.

Cependant, il ne faut pas oublier qu'ALLEN a obtenu, par hypophysectomie, des Têtards géants, les corps Thyroïdes restant en place comme chez nos Axolotls. Mais quelle valeur fonctionnelle peut-on attribuer au corps thyroïde de ces animaux alors que de nombreuses expériences n'ont pas permis de s'en faire une idée valable ? L'absence de l'hypophyse antérieure libère-t-elle la thyroïde des Axolotls d'un freinage, ce qui lui permettrait un meilleur fonctionnement mais, dans ce cas, ne devrait-on pas s'attendre à voir ces animaux se métamorphoser spontanément, or, jusqu'à ce jour, ce fait ne s'est pas encore produit.

Je pense que, pour statuer en connaissance de cause, il faut attendre le développement ultérieur des Axolotls, pour savoir si l'hypophysectomie (sans traitement hormonal subsidiaire) entraîne le gigantisme et le défaut de maturation des gonades, par suite de la carence des hormones somato et gonadotrope sécrétées par cette glande.

En résumé. — L'hypophysectomie des Axolotls immatures soumis à un double traitement hormonal par la Thyroxine et les Hormones sexuelles, naturelles ou synthétiques, administrées suivant une chronologie différente, amène :

1° L'intolérance à la réception des hormones quelles qu'elles soient, déterminant des lésions externes et internes pouvant entraîner la mort des sujets.

2° Une réaction indifférente à la chronologie d'administration des substances injectées.

3° L'allongement du temps de latence et la précipitation des phases de la métamorphose.

4° Une croissance segmentaire portant sur les membres et s'arrêtant à l'apparition des premiers signes de la métamorphose (fin du temps de latence).

5° La persistance de la croissance normale (non segmentaire) des Axolotls n'ayant subi aucun traitement hormonal.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (B. M.). The relation of the pituitary and Thyroid glands of *Bufo* and *Rana* to iodine and metamorphosis. *Biol. Bull.* (1929), **36**, 405-17.
- GALLIEN (L.). Sur les conditions d'utilisation des solutions huileuses d'hormones sexuelles par les Têtards de Batraciens. *C. R. Soc. Biol.* (1939), **131**, 1201.
- ROTH (P.). Contribution à l'étude de l'action de la Thyroxine et des substances antagonistes dans la métamorphose des Batraciens Anoures. *Mém. du Muséum* (1946), **21**, fasc. 6, 175-273.
- ROTH (P.). Sur l'action des hormones sexuelles dans la métamorphose de l'Axolotl provoquée par la Thyroxine (1^{re} note). *Bull. Muséum* (1946), 2^e série, **18**, n° 3, 300-304.
- ROTH (P.). Sur l'action des hormones sexuelles dans la métamorphose expérimentale de l'Axolotl (2^e note). *Bull. du Muséum* (1947), 2^e série, **19**, 131-34.
- ROTH (P.). Sur l'action antagoniste des substances oestrogènes dans la métamorphose expérimentale des Amphibiens (3^e note). *Bull. du Muséum* (1948), 2^e série, **20**, n° 4, 408-15.
- SELYE (H.). Rôle of the hypophysis in the pathogenesis of the diseases of adaptation. *Canad. M. A. J.* (1944), **50**, 426.
- SELYE (H.). Le Syndrome général d'adaptation. *Annal. Endocrinol.* (1946), **7**, nos 5-6, 289-401.
- SERVANTIE (L.), CAMBAR (R.), MORETTI (G. F.) et BONNAL (R.). Technique nouvelle d'hypophysectomie chez la Grenouille. Mise en application du test des mélanophores. *C. R. Soc. Biol.* (1947), **141**, 81-83.
- SINAIKO (E. S.), NECHELES (H.). Liver damage by Désoxycorticosteron. *Science U. S. A.* (1949), **109**, 37-39.
- SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). Action isolée de différentes hormones sur la métamorphose des Amphibiens. *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.* (1949), **48**, n° 4, 367-89.
- SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). Influence des substances androgènes et oestrogènes sur la métamorphose expérimentale des Amphibiens. *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.* (1948), **47**, n° 2, 164-76.
- SLUCZEWSKI (A.) et ROTH (P.). Action isolée de différentes hormones sur la métamorphose des Axolotls hypophysectomisés. *Bull. Soc. Gynécol. et Obstétr.* (1949), n° sous presse.
- VANNINI (E.). Sull'azione medullo-inibitrice del desossicorticosterone nella gonadi del girini di *Rana*. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.* (1947), **23**, 1189-90.